doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2020.21.019

丙戊酸钠口服液病区存放稳定性考察*

崔 华[1],潘 茗[2],李 欣[1],张 海[3],曲素欣[1△]

(1. 山东省青岛市妇女儿童医院,山东 青岛 266000; 2. 山东省青岛市市立医院,山东 青岛 266000;
3. 上海市第一妇婴保健院,上海 200040)

摘要:目的 探讨丙戊酸钠口服液开盖后在病区存放的稳定性。**方法** 采用长期留样观察法,以 3 例住院癫痫患儿服用的丙戊酸钠口服液为研究对象,每隔 15 d 取样 1 次,通过检测药品的性状、微生物限度、有效含量,对丙戊酸钠口服液的稳定性进行评价。**结果** 丙戊酸钠口服液在开盖后的 60 d 内,丙戊酸钠含量、药品性状和微生物限度均符合规定。**结论** 丙戊酸钠口服液开盖后的 60 d 内,药品稳定性良好。

关键词:丙戊酸钠口服液;含量测定;微生物限度;药品性状;稳定性

中图分类号:R971+.6;R917 **文献标识码:**A **文章编号:**1006－4931(2020)21－0067－03

Stability of Sodium Valproate Oral Solution During Storage in the Ward

CUI Hua[1], *PAN Ming*[2], *LI Xin*[1], *ZHANG Hai*[3], *QU Suxin*[1]

(*1. Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao, Shandong, China 266000; 2. Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong, China 266000; 3. Shanghai First Maternity and Infant Hospital, Shanghai, China 200040*)

Abstract: Objective To investigate the stability of Sodium Valproate Oral Solution during storage in the ward after being opened. **Methods** The long－term retention observation method was used to study the Sodium Valproate Oral Solution taken by three hospitalized patients in the ward. The samples were selected every 15 d. The stability of Sodium Valproate Oral Solution was evaluated by testing the drug properties, microbial limit and its effective content. **Results** Within 60 d after being opened, the content of sodium valproate, the drug properties and microbial limit of Sodium Valproate Oral Solution were in compliance with the regulations. **Conclusion** The stability of Sodium Valproate Oral Solution is good within 60 d after being opened.

Key words: Sodium Valproate Oral Solution; content determination; microbial limit; drug properties; stability

丙戊酸钠是一种广谱抗癫痫药物,临床应用广泛,常见剂型主要为缓释片、普通片剂和注射剂[1],丙戊酸钠口服液因其味甜易被患儿接受。山东省青岛市妇女儿童医院对丙戊酸钠口服液的管理要求为药房摆药后由病区护士统一存放在治疗室,以单剂量发放给患者使用,使用效期规定为开盖后 1 个月。经调研发现,癫痫患儿每次服用剂量小,治疗周期长,开启 30 d 后常有剩余,考虑到经济因素,多数家长仍会给患儿喂服剩余药品。经常频繁开盖服用会存在药物稳定性差和被污染的风险,药品能否存放更长的时间是患者及病区护士都关心的问题。本研究中采用长期留样观察法,以 3 例住院癫痫患儿的丙戊酸钠口服液为研究对象,每隔 15 d 取样 1 次,通过检测药品的性状、微生物限度、有效含量,对丙戊酸钠口服液的稳定性进行评价。现报道如下。

1 仪器、试药与菌种

1.1 仪器

PHS－3G 型 pH 计(浙江赛德仪器设备有限公司);Agilent 1100 型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司);HTY－302G 型微生物限度检验仪(杭州泰林生物技术设备有限公司);H·SWX－600BS 型电热恒温水温箱(上海新苗医疗器械制造有限公司);TD5002A 型电子分析天平(余姚市金诺天平仪器有限公司,精度为万分之一);SHP－160E 型生化培养箱(上海三发科学仪器有限公司);INE500 型电热恒温培养箱(德国美墨尔特公司)。

1.2 试药

丙戊酸钠口服液(德巴金,赛诺菲<杭州>制药有限公司,批号为 8HG0409,规格为每瓶 300 mL∶12 g);丙戊酸钠对照品(批号为 C14P－WAL4,国家药品标准物质,含量为 94.5%,中国食品药品检定研究院);磷酸二氢钠(广东省化学试剂工程技术研究开发中心);pH 7.0 无菌氯化钠－蛋白胨缓冲液(批号为 3104420),麦康凯液体培养基(批号为 151119),胰酪大豆胨琼脂培养基(批号为 3105660),沙氏葡萄糖琼脂培养基(批号为 3104045),均由广东环凯微生物科技有限公司提供;培养基适用性检查均符合 2015 年版《中国药典》要求;

*基金项目:中国妇幼保健协会药事专业委员会项目[CMCHA2019－002]。

第一作者:崔华,女,硕士研究生,研究方向为药物分析学,(电子信箱)745536407@qq.com。

△通信作者:曲素欣,女,大学本科,主任药师,研究方向为医院药学与药事管理,(电子信箱)qusuxin66@126.com。

乙腈(美国默克公司)为色谱纯,其他试剂均为色谱纯。

1.3 菌种

白色念珠菌 *Candida albicans*[CMCC(F)98001],黑曲霉 *Aspergillus niger*[CMCC(F) 98003],铜绿假单胞菌 *Pseudomonas aeruginosa*[CMCC(B) 10104],金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus*[CMCC(B) 26003],枯草芽孢杆菌 *Bacillus subtilis*[CMCC(B) 63501],大肠埃希菌 *Escherichia coli*[CMCC(B)44102],传代均不超过5代,均由中国食品药品检定研究院提供。

2 方法与结果

2.1 性状及pH测定

取3例住院癫痫患儿的丙戊酸钠口服溶液,开盖后每隔15 d取样1次,并进行编号,共计15份样品,观察每份样品的颜色及澄清度;每份样品取1 mL,加水20 mL溶解,按2015年版《中国药典(四部)》通则0631[2]项下方法测定其pH。

2.2 丙戊酸钠含量测定

2.2.1 色谱条件[3-5]

色谱柱:以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,CAPCELL PAK C_{18} MG Ⅱ S5柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:0.01 mol/L磷酸二氢钠(磷酸调节pH至2.3)-乙腈(63∶37, *V*/*V*);流速:1.0 mL/min;进样量:10 μL;检测波长:210 nm;柱温:30 ℃。

2.2.2 溶液制备

供试品溶液:精密量取样品5.0 mL,置100 mL容量瓶中,用拟订流动相适量冲洗移液管至内壁无色,并稀释至刻度,摇匀,用0.45 μm滤膜滤过,取续滤液,即得。

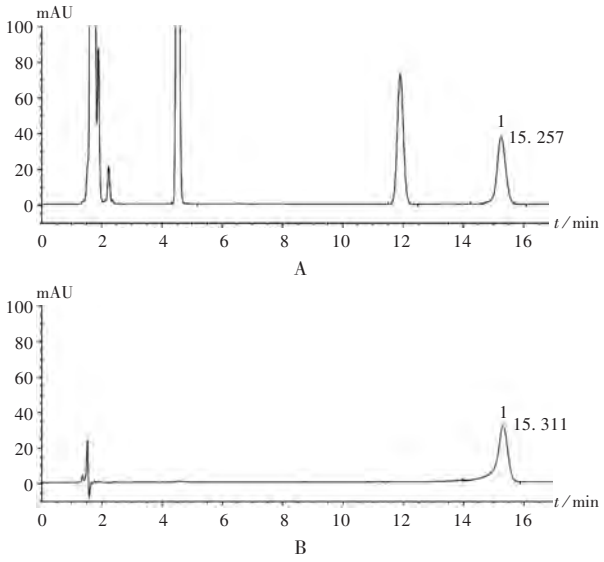
对照品溶液:取丙戊酸钠对照品适量,精密称定,按供试品溶液制备方法制备每1 mL含丙戊酸钠2 mg的溶液,即得。

2.2.3 方法学考察

系统适用性试验:取对照品溶液和供试品溶液各10 μL,按拟订色谱条件进样测定,记录色谱图,详见图1。结果丙戊酸钠峰形对称,保留时间为15.257 min,辅料对测定无干扰[6-7]。

线性关系考察:取对照品溶液适量,用流动相稀释成质量浓度分别为0.5,1.0,1.5,2.0,2.5 mg/mL的丙戊酸钠溶液,精密量取10 μL,按拟订色谱条件进样,以丙戊酸钠质量浓度(*X*, mg/mL)为横坐标、峰面积(*Y*)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y=15.819X-0.0548$, $r=0.9999$($n=5$)。结果表明,丙戊酸钠质量浓度在0.99~2.92 mg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验:取对照品溶液适量,按拟订色谱条件连续进样6次,测定。结果丙戊酸钠峰面积的 *RSD* 为0.80%($n=6$),表明仪器精密度良好。



1. 丙戊酸钠

A. 供试品溶液 B. 对照品溶液

图1 高效液相色谱图

稳定性试验:取供试品溶液适量,分别于室温下放置0,2,4,8,10,19 h时按拟订色谱条件进样测定,记录峰面积。结果的 *RSD* 为0.96%($n=6$),表明供试品溶液在室温放置19 h内基本稳定。

加样回收试验:精密量取已知含量的样品溶液5 mL,共9份,分别置100 mL容量瓶中,分别加入丙戊酸钠原料药(批号为C14P-WAL4)160,200,240 mg,配得标示量分别为80%,100%,120%的丙戊酸钠供试品溶液,每个质量浓度分别制备3份样品,按拟订色谱条件进样测定,记录色谱图,并计算回收率。结果见表1。

表1 丙戊酸钠加样回收试验结果($n=9$)

样品含量(mg)	加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	$\bar{X}$(%)	*RSD*(%)
200.05	160.10	359.38	99.52		
200.07	160.06	359.75	99.76		
200.04	160.03	361.64	100.98		
200.02	200.17	399.03	99.42		
200.06	200.10	400.10	99.97	99.83	0.65
200.10	200.08	400.52	100.17		
200.05	240.11	440.14	99.99		
200.08	240.07	439.14	99.58		
200.09	240.05	440.28	100.06		

2.2.4 样品含量测定

取2.1项下15份样品各10 μL,按拟订色谱条件进样测定,记录色谱图,以外标法计算丙戊酸钠的含量。

2.3 微生物限度检测

2.3.1 供试液制备

取样品10 mL,加pH 7.0无菌氯化钠-蛋白胨缓

冲液至 100 mL，混匀，制成 1∶10 供试液。

2.3.2 微生物限度检查方法适用性试验（平皿法）

按 2015 年版《中国药典（四部）》通则 1106[2]平皿法，每种试验菌进行 2 次平行试验，分别计算各试验菌的回收比值，计算平均值。各菌株的回收比值 =（试验组的平均菌落数 - 供试品对照组的平均菌落数）/菌液对照组的平均菌落数。

试验组：分别取 1∶10 供试液 10 mL，各加入试验菌液 0.1 mL，混匀，使每 1 mL 供试液中含菌量不大于 100 cfu，取供试液 1 mL 注入平皿。

供试品对照组：取 1∶10 供试液 10 mL，以稀释液代替菌液，同试验组操作，取 1 mL 注入平皿中。

菌液对照组：分别取稀释液 10 mL，各加入试验菌液 0.1 mL，同试验组操作。每组平行制备 2 个平皿，用于需氧菌计数的平皿使用胰酪大豆胨琼脂培养基，在 30 ~ 35 ℃培养；用于霉菌和酵母菌计数的平皿用沙氏葡萄糖琼脂培养基，在 20 ~ 25 ℃培养[6]。结果显示，丙戊酸钠口服液对 5 种菌的回收率均不低于 70%，可采用常规法进行细菌、霉菌及酵母菌的计数[8]。

2.3.3 控制菌（大肠埃希菌）检查方法适用性试验

按 2015 年版《中国药典（四部）》通则 1106[8]非无菌产品微生物限度检查方法，取供试品，制成 1∶10 供试液，取 1 mL 供试液，接种至适宜体积的胰酪大豆胨液体培养基中，混匀，30 ~ 35 ℃培养 18 ~ 24 h。取上述培养物 1 mL 接种至 100 mL 麦康凯液体培养基中，42 ~ 44 ℃培养 24 ~ 48 h，检测是否有控制菌[9-10]。

2.3.4 微生物限度检查

取 2.1 项下 15 份样品，各 10 mL，按常规法（平皿法）检测丙戊酸钠口服液的微生物限度。

2.4 结果

通过对 15 份样品的检测，结果表明，样品在病区[（25 ± 2）℃，相对湿度为（60 ± 10）%]放置 2 个月，其性状、pH、丙戊酸钠含量、微生物限度均在质量标准范围内。15 份样品均为红色澄清的黏稠液体，pH 平均值为 7.6，符合 2015 年版《中国药典》的规定；15 份样品中丙戊酸钠含量分别为 39.86，39.93，40.01，39.86，39.92，40.00，39.84，39.90，39.95，39.79，39.80，39.90，39.70，39.76，39.80 mg/mL，均符合 2015 年版《中国药典》的规定；需氧菌总数均小于 10^2 cfu/mL，霉菌和酵母菌总数均小于 10 cfu/mL，均未检出大肠埃希菌，结果均符合 2015 年版《中国药典》的规定。

3 讨论

丙戊酸钠作为治疗儿童癫痫的一线药物，临床应用广泛，但其治疗指数低、安全范围窄、需长期用药。因此，确保药物的稳定性和有效性对治疗效果和用药安全极为重要。丙戊酸钠口服液在开盖服用期间，储存条件发生变化，易接触环境中的菌落和杂质，影响药品质量，其中虽添加了防腐剂，但防腐剂也会受到溶液体系 pH 及黏度的影响而发生降解，频繁开盖可能会造成 pH 及黏度的改变[11]，影响防腐剂的效果。本研究中通过检测丙戊酸钠含量、药品性状和微生物限度来探讨丙戊酸钠的稳定性。结果显示，开盖正常用药的 2 个月内，药品稳定性良好。

开封药品的效期与保存环境、存放地区、季节和开封时药品距离失效期的时间等因素密切相关[11-14]，在药品开封后还须密切观察其性状，一旦发现药品有异样，应立即停止给药，以保障患儿的用药安全。液体药品的分装和口服液开封后使用在临床中难以避免，本研究结果为制订统一的相关操作规范和管理措施，保障分装药品及口液体制剂的安全性和有效性提供了参考。

参考文献：

[1] 叶建林，徐晓华，洪 荣，等. 不同发育阶段儿童癫痫的用药特点及不良反应研究进展[J]. 中国临床药理学杂志，2015，31(2)：155 - 157.

[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典（四部）[M]. 北京：中国医药科技出版社，2015：通则 0108，0601，0631，1101，1105，1106.

[3] XU H，ZHANG NH，YANG SF，et al. Capillary column gas chromatography determination of sodium valproate syrup[J]. Chin J Anal Pharm，2005，25(4)：461 - 463.

[4] 黄剑英，黄惠琼，李玲玲. HPLC 测定丙戊酸钠注射液中丙戊酸钠的含量[J]. 中国现代应用药学，2009，26(13)：1159 - 1161.

[5] 李树英，王英新，刘 玲，等. HPLC 同时测定丙戊酸钠口服液中丙戊酸钠及防腐剂的含量[J]. 中国现代应用药学，2017，34(5)：711 - 714.

[6] 李 鹏，朱龙社，张 方，等. 常用输液溶剂注射用乌司他丁稳定性研究[J]. 中国药业，2020，29(5)：82 - 85.

[7] 黄洁瑕，肖海文，雷春华，等. 硫酸沙丁胺醇气雾剂稳定性研究[J]. 中国药业，2020，29 (5)：85 - 88.

[8] 宋世熙，刘世萍，马妍妍，等. 安神宁口服液微生物限度检查方法的研究[J]. 中国药学杂志，2012，47(13)：1074 - 1076.

[9] 李 军，蔡 虎，曹寒梅，等. 碘甘油微生物限度检查方法的建立[J]. 中国药业，2019，28(23)：30 - 33.

[10] 李 毅，王尊文，姬 俊，等. 制霉菌素搽剂微生物限度检查方法探讨[J]. 儿科药学杂志，2018，24(11)：48 - 50.

[11] 李树英，王英新，吴学萍，等. 丙戊酸钠口服溶液 pH 值及增稠剂种类对防腐剂稳定性的影响[J]. 齐鲁工业大学学报，2017，31(1)：33 - 37.

[12] 张华翔，邓凤祥，肖永新，等. 深圳地区二次分装药品稳定性考察[J]. 医药导报，2012，31(7)：934 - 935.

[13] 黄 红，申向黎，张伶俐. 我院建立和完善药品拆零分装质量管理体系的实践[J]. 中国药房，2010，21(29)：2741 - 2743.

[14] 徐 萍. 加强医疗机构药品拆零管理的探讨[J]. 中国药房，2009，20 (19)：1472 - 1474.

（收稿日期：2020 - 03 - 15；修回日期：2020 - 06 - 09）